a Med

Die Häufigkeit des Klinefelter Syndroms unter Hamburger Hilfsschülern

von

GERHARD FRIESE

1961

Aus der Kinderklinik Hamburg Eppendorf

Direktor: Professor K.H. Schäfer

Die Häufigkeit des Klinefelter Syndroms unter Hamburger Hilfsschülern

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt

von

Gerhard Friese

aus

Cottbus

Hamburg 1961

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am 8. 2. 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Dekan: Professor Prévôt
Referent: Professor Schäfer
Korreferent: Professor Harmsen

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Material und Methode	2
Ergebnisse	3
Diskussion	5
Zusammenfassung	8
Literatur	9
Lebenslauf	12

Einleitung

Im Jahre 1942 beschrieben Klinefelter, Reifenstein und Albright eine spezielle Form von Hypogonadismus beim Manne. Patienten mit diesem Syndrom haben nach der Pubertät stets zu kleine Hoden und eine erhöhte Gonadotropinausscheidung im Urin. Das histologische Bild eines solchen Hodens ist sehr charakteristisch. Die in normaler oder vermehrter Zahl vorhandenen Leydigzellen sind oft zu Klumpen zusammengeballt, die Tubuli sind zum Teil verödet und sklerotisch, diese Narben sind aber ohne elastische Faserreste; die Spermatogenese ist zum überwiegenden Teil erloschen, so daß die Patienten steril sind.

Folgende Merkmale sind häufig, doch nicht regelmäßig vorhanden: Schwache Ausprägung der sekundären Geschlechtsmerkmale, Gynäkomastie, verminderte 17-Ketosteroidausscheidung im Urin, niedriger Grundumsatz, leichter Schwachsinn.

1956 wurde beim Klinefelter Syndrom im positiven Chromatinbefund ein konstantes Merkmal gefunden, ohne das heute die Diagnose nicht mehr gestellt wird. Obwohl das Genitale männlich ist, haben Männer mit einem Klinefelter Syndrom einen positiven Chromatinbefund, der sonst nur beim weiblichen Geschlecht oder beim sehr seltenen echten Hermaphroditismus vorkommt (Bradbury, Bunge und Bocabella; Riis, Johnson und Mosbech; Jackson, Shapiro, Uys und Hoffenberg; Plunkett, Barr und Grumbach; Engle, Blanc und Barr; Witschi, Nelson und Segal).

Durch Chromatinuntersuchungen bei männlichen Individuen kann man also leicht die Häufigkeit des Syndroms feststellen. Sie liegt bei 1 : 400 (Moore; Bergemann).

Das Syndrom geht oft mit leichtem Schwachsinn einher, muß also unter Hilfsschülern noch häufiger sein. Die Aufgabe dieser Arbeit war es, die Häufigkeit des Klinefelter Syndroms unter Hamburger Hilfsschülern festzustellen.

Material und Methode

Von 402 Hilfsschülern des Bezirks Hamburg Nord wurden Mundschleimhautabstriche gemacht. Mit einem Holzspatel wurde von der Wangenschleimhaut unter leichtem Druck etwas Material abgeschabt und auf Objektträgern ausgestrichen, die sofort in Äther-Alkohol gelegt und hierin für ca. 20 Stunden fixiert wurden. Die Präparate wurden dann wie folgt behandelt: Je 3-5 Minuten in 96-, 70- und 50 %igen Alkohol, Abspülen in Aqua dest., 5-8 Minuten in 1 %ige Lösung Kresylechtviolett, Abspülen in Aqua dest., länger als 5 Minuten in fließendes Leitungswasser, kurz in 50-, 70- und 96 %igen Alkohol, Klarwaschen in Xylol, Trocknen, Einbetten in Caedax. Von den 402 Abstrichen erwiesen sich 52 (12,9 %) als ungeeignet für eine einwandfreie Bestimmung des Chromatinbefundes. In diesen Fällen waren die Zellen so von Bakterienrasen überdeckt, daß kaum ein Kern in seiner ganzen Ausdehnung frei von ihnen war, in einigen Abstrichen waren zu wenig einwandfreie Zellen. Es wurden jeweils 50 gleichmäßig gefärbte und gut ausgebreitete Zellen ausgezählt. Die Barr'schen Körperchen mußten folgende Kriterien erfüllen: "Die fragliche Chromatinmasse muß unmittelbar an der Kernmembran liegen. Sie soll eine scharfbegrenzte, dreiecksförmige oder leicht konvexe Begrenzung gegen das Kerninnere aufweisen und muß dicht und homogen gefärbt sein" (Kosenow, Glörfeld und Hellmann). Um mit der Methode vertraut zu werden, habe ich 10 Mundschleimhautabstriche von weiblichen Patienten ausgezählt und im Durchschnitt 34 % der Zellen mit Barr'schen Körperchen gefunden. In 10 Mundschleimhautabstrichen von männlichen Patienten fand ich dreimal je eine einzige randständige Chromatinmasse, die nicht von einem Barr'schen Körperchen zu unterscheiden war. Von 16 Männern und 4 Frauen bestimmte ich dann den Chromatinbefund ohne vorherige Kenntnis. Das Ergebnis stimmte regelmäßig mit dem anatomischen Geschlecht überein.

Ergebnisse

Bei der nun vorgenommenen Durchsicht der 350 Abstriche von den Hilfsschülern wurden 3 (0,86 %) mit Chromatinkörperchen gefunden. Die Untersuchten sind 10 % aller Hamburger Hilfsschüler.

Fall 1: W.K. geb. 12.2.46, 14 1/12 Jahre alt.
Vater geb. 23.3.25, 172 cm. Mutter geb. 3.3.27, 172 cm.
Pat. ist der einzige Sohn, die Mutter hatte keine Aborte.
Pat. Schon im Kindergarten wurde den Eltern gesagt, daß W. es in der Schule einmal schwer haben werde. Er wurde rechtzeitig eingeschult, ist seit 1957 in einer Hilfsschule. Er kann den ersten Unterrichtsstunden gut folgen, ermüdet dann ziemlich schnell. Er sei gut im Rechnen, habe Schwierigkeiten im Ausdruck. Nach einer Testuntersuchung in einer Dienststelle für Schülerhilfe ist er geistig etwa 2 Jahre zurück.
W. hatte mit 4 Jahren Bauchdrüsen-Tbc. Er war für sein Alter immer sehr groß. Herz und Lunge o.B. Hoden etwa 1x1,5 cm groß. Deutliche Akne an Gesicht und Rücken. Brustdrüsenschwellung beiderseits seit etwa einem Jahr. Achsel- und Pubesbehaarung +. Normales Rotgrünsehen.
Handsekelettaufnahme: Es fallen die sehr groben Handskelettknochen auf. Die Knochenkernentwicklung entspricht einem etwa 14jährigen Knaben (nach Greulich).

Fall 2: R.R. geb. 18.6.47, 12 1/12 Jahre alt.
Vater geb. 2.6.19, 183 cm. Mutter geb. 11.12.19, 168 cm.
Pat. Die geistige Entwicklung sei vor der Schulzeit nicht auffällig gewesen. Wurde nach dem ersten Schuljahr auf eine Hilfsschule umgeschult. Typische Schreib-Lese-Schwäche. Intelligenzquotient 73 (Hamburg-Wechsler).
Herz und Lunge o.B., Achsel- und Pubesbehaarung, sowie Penis und Skrotum altersgemäß entwickelt.
Handskelettaufnahme: Die Knochenkernentwicklung entspricht einem etwa 13jährigen Knaben (nach Greulich).

Fall 3: N.G. geb. 17.7.47, 12 8/12 Jahre alt.
Vater geb. 25.10.05, Mutter geb. 11.10.09, 155 cm. Die Mutter hatte vor der Geburt des Pat. drei und danach zwei Aborte. Pat. ist das letzte von drei Kindern.
Pat. 1960 Leistenhoden-Op. Herz und Lunge o.B. Beginnende Pubesbehaarung. Normales Rotgrünsehen.
Handskelettaufnahme: Die Knochenkernentwicklung entspricht einem etwa 13jährigen Knaben (nach Greulich).

	Fall 1		Fall 2		Fall 3	
Alter	14 1/12 Jahre		12 9/12 Jahre		12 8/12 Jahre	
Größe	180,0 cm=100%		156,2 cm=100%		156,0 cm=100%	
Symphysenhöhe	94,5	52,5	87,5	56,0	83,0	53,2
Spannweite	169,0	93,9	157,8	102,0	153,5	98,4
Schulterbreite	34,1	18,9	32,2	20,6	31,8	20,4
Beckenbreite	28,3	15,7	24,3	15,7	24,9	15,7
Beckenbreite x 100 / Schulterbreite	74,7		75,5		78,2	
- - normal männlich	74,1		74,7		74,7	
- - normal weiblich	78,1		77,7		77,7	

Leukozytenbefund:
Fall 1. Auf 264 neutrophile Segmentkernige 5 drumsticks und 48 fragliche, d.h. randständige Chromatinmassen.
Fall 2. Auf 541 neutrophile Segmentkernige 5 drumsticks und 61 fragliche, d.h. randständige Chromatinmassen.
Fall 3. Auf 714 neutrophile Segmentkernige 5 drumsticks und 110 fragliche, d.h. randständige Chromatinmassen.

Unter 50 Zellen der Mundschleimhaut waren bei
Fall 1 30 % mit Barr'schen Körperchen, bei
Fall 2 16 % mit Barr'schen Körperchen, bei
Fall 3 32 % mit Barr'schen Körperchen.
Keine der Zellen hatte doppelte Chromatinkörperchen.

Diskussion

Die Untersuchungen über das Geschlechtschromatin gehen auf Barr und Moore zurück. Sie fanden 1953 in der Kernstruktur der menschlichen Hautzellen einen Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Individuen. Hierbei handelt es sich um dichte, an der Innenseite der Kernmembran liegende, scharf begrenzte Chromatinmassen, deren Größe etwa 1 µ beträgt, und die beim weiblichen Geschlecht in etwa 50 % der Zellen, beim männlichen Geschlecht nur ganz vereinzelt vorkommen. Diese Chromatinkörperchen wurden von ihren Entdeckern "sex chromatin" genannt. In der Literatur werden sie auch als Barr'sche Körperchen bezeichnet. Beim weiblichen Geschlecht sind die Chromatinkörperchen in den Zellen verschiedener Organe in einem bestimmten Prozentsatz nachzuweisen, man spricht von einem positiven Chromatinbefund. Beim normalen männlichen Geschlecht fehlen die Chromatinkörperchen, man spricht von einem negativen Chromatinbefund.

1955 fanden Barr und Moore die Chromatinkörperchen auch in den Zellen der Mundschleimhaut. Ihre Größe wird mit 0,7 x 1,2 µ angegeben. Sie waren beim weiblichen Geschlecht in 40 bis 60 % der Zellen vorhanden. Die Angaben über die Häufigkeit schwanken allerdings bei den verschiedenen Autoren (Kosenow, Glörfeld).

Ein weiteres Geschlechtsmerkmal wurde 1954 von Davidson und Smith in den neutrophilen segmentkernigen Leukozyten gefunden. Es handelt sich um einen trommelschlegelartigen Körper (drumstick) von dichter homogener Beschaffenheit, der durch eine dünne Chromatinbrücke mit einem Segment des Kerns verbunden ist und eine durchschnittliche Größe von 1,5 µ hat. Er findet sich beim weiblichen Geschlecht in ca. 3 % der segmentkernigen Leukozyten.

Mit Ausnahme eines einzigen von Grumbach 1960 auf dem Internationalen Endokrinologenkongreß demonstrierten Falles von XO-Konstitution mit positiven Chromatinbefund, haben alle bisherigen Untersuchungen gezeigt, daß ein positiver Chromatinbefund dann vorliegt, wenn mindestens zwei X-Chromosomen

vorhanden sind, ein negativer dann, wenn nur ein X-Chromosom vorhanden ist. Das Y-Chromosom ist ohne Bedeutung für den Chromatinbefund.

Jacobs, Strong und Ford fanden 1959, daß beim Klinefelter Syndrom der Chromosomensatz nicht aus 46, sondern aus 47 Chromosomen besteht. Bei dem überzähligen Chromosom handelt es sich um ein Geschlechtschromosom, so daß ein Mann mit einem Klinefelter Syndrom die Geschlechtschromosomenformel XXY hat. Diese Chromosomenanomalie kann durch eine Störung in der Reifungsteilung der mütterlichen Eizelle entstehen. Wenn sich nämlich die beiden X-Chromosomen der mütterlichen Eizelle bei der Reifungsteilung regelwidrig nicht trennen (Non-disjunction), so entsteht eine reife Eizelle mit einem doppelten X-Chromosom. Wird diese Zelle nun von einem Spermium mit einem Y-Chromosom befruchtet, so entsteht die Geschlechtschromosomenformel XXY und damit die Voraussetzung zur Entstehung eines Klinefelter Syndroms. Von Lenz, Prader, Nowakowski und Schirren konnte durch Familienuntersuchungen an rot-grünschwachen Klinefelterpatienten die Herkunft des doppelten X-Chromosoms aus der mütterlichen Eizelle wahrscheinlich gemacht werden.

Aber auch die andere mögliche Entstehungsursache von XXY-Individuen aus einem XY-Spermium und einer normalen Eizelle konnte an Hand von Familienuntersuchungen an einem andern Klinefelterpatienten von Niermann belegt werden. Die Mutter dieses Patienten ist normal farbensichtig, sein Vater dagegen rot-grün-blind, und der Patient hat eine Rot-Grün-Schwäche.

Das Klinefelter Syndrom kann durch die Bestimmung des Chromatinbefundes vor der Pubertät diagnostiziert werden. Es kann daher studiert werden, bevor die pathologischen Merkmale wie Gynäkomastie oder Sterilität auftreten. So konnten Bradbury, Bunge; Prader und Siebenmann, sowie Ferguson-Smith an Hodenbiopsien von Knaben mit Klinefelter Syndrom vor und während der Pubertät zeigen, daß die charakteristische Tubulussklerose erst zur Zeit der Pubertät entsteht. Vor der Pubertät fällt lediglich eine abnorme Schwankung des Kalibers der Tubuli auf;

typische Spermatogonien sind vorhanden. Die Keimzellreifung versagt anscheinend in dem Augenblick, in dem sie gerade mächtig einsetzen sollte. Die Tubulusnarben ohne elastische Faserreste sind durch unreife Kanälchen bedingt, die die Pubertätsentwicklung nicht mitmachen, sondern veröden.

Die Häufigkeit des Syndroms unter Hilfsschülern und Anstaltspatienten

In den letzten Jahren wurden mehrere Untersuchungen über die Häufigkeit des Klinefelter Syndroms bei Hilfsschülern durchgeführt. Prader fand unter 336 Hilfsschülern in Zürich 8 (2,3 %), unter einer Kontrollgruppe von 390 Oberschülern keinen mit einem Klinefelter Syndrom. Gebala, Hanicka und Kret fanden unter 123 Hilfsschülern in Polen 2 (1,6 %) Klinefelterpatienten; Ferguson-Smith fand unter 663 Glasgower Hilfsschülern 8 (1,2 %) und Stewart ebenfalls in Glasgow unter 182 Hilfsschülern 2 (1,1 %) mit einem Klinefelter Syndrom.

In Anstalten ist die Häufigkeit des Syndroms etwa dieselbe. Ferguson-Smith fand unter 325 Anstaltspatienten 4 (1,2 %), De la Chapelle und Hortling fanden unter 324 3 (0,8 %) und Mosier, Scott und Cotter unter 1252 10 (0,8 %) Klinefelterpatienten.

Die Häufigkeit des Syndroms in der Bevölkerung

Moore fand im Mundepithel bei 5 von 1911 neugeborenen Knaben in Winnipeg einen positiven Chromatinbefund, Bergemann bei 4 von 1475. Zusammen sind das 9 chromatinpositive Knaben unter 3434 (0,26 %). Da das Klinefelter Syndrom die bisher einzige bekannte Anomalie ist, bei der männliche Individuen einen positiven Chromatinbefund haben, bedeutet dies vermutlich, daß jedes 400. männliche Neugeborene ein Klinefelter Syndrom entwickeln wird.

Auf Grund der Häufigkeit des Syndroms unter Hilfsschülern und dem prozentualen Anteil dieser an den Knaben der entsprechenden Altersgruppe nimmt Prader eine Mindesthäufigkeit des Syndroms von 1 : 100 an.

Durch ähnliche Überlegungen schätzt Ferguson-Smith die Häufigkeit auf mindestens 1 : 3000. 1957 und 1958 hatte er sie noch auf 1 : 10 000 geschätzt.

Durch folgende Überlegung kommt man zu ähnlichen Ergebnissen: Etwa 10 % aller Ehen sind steril (Niermann 1959). In wiederum 10 % ist die Sterilität durch eine Aspermie des Mannes bedingt (Davidson 1949: 8 %; Vasterling 1958: 12 %). Ferguson-Smith fand unter 91 Männern mit Oligospermie (weniger als 1 Mill. Spermien) 10 Klinefelterpatienten; Sohval und Gaines fanden unter 37 Männern mit Oligospermie (weniger als 20 Mill. Spermien) 3; Niermann und Schoeller unter 234 Männern mit Aspermie 20 und Grumbach, Blanc und Engle unter 65 Männern mit Aspermie 9 mit einem Klinefelter Syndrom. Danach ist eine Aspermie bzw. eine hochgradige Oligospermie in 10 % der untersuchten Fälle durch ein Klinefelter Syndrom bedingt (42 von 427). Multipliziert man diese Prozentzahlen (10% x 10% x 10%), so kommt man auf eine Häufigkeit des Syndroms von 1 : 1000.

Zusammenfassung

Von 350 Hilfsschülern in Hamburg wurden Mundschleimhautabstriche untersucht und bei dreien ein positiver Chromatinbefund gefunden (= 0,86 %). Die untersuchte Gruppe sind 10 % aller Hilfsschüler in Hamburg. Die drei Fälle wurden kurz beschrieben. Alle sind normal farbensichtig. Fall 2 und 3 sind körperlich vollkommen unauffällig, sie zeigen altersgemäße Pubertätsentwicklung. Fall 1 ist überdurchschnittlich groß, hat beiderseitige Gynäkomastie und für sein Alter zu kleine Hoden.

Literatur

Achenbach, W.: Beitrag zur Problematik des Klinefelter Syndroms. Klin.Wschr. 35 (1957), 380

Augustine, R.J., Jarworski, Z.F.: Unusual Testicular Histology in True Klinefelter's Syndrome. Archiv.Pathol.66(1958),159

Barr, M.L.: Dysgenesis of the Seminiferous Tubules. Brit.J.Urol. 29 (1957), 251

Bergemann, Diskussionsbemerkung, Jahresvers, Schweiz.Ges. f. Pädiatrie Bern 1960

Bradbury, J.T., Bunge, R.G., Bocabella, R.A.: Chromatintest in Klinefelter's Syndrome. J.clin.Endocrin. 16 (1956), 689

Briggs, D.K., Kuppermann, H.S.: Sex Differentiation by Leucocyte Morphology. J.clin.Endocrin.16 (1956), 1163

Bunge, R.G., Bradbruy, J.T.: Genetic Sex: Chromatin Test Versus Gonadal Histology. J.clin.Endocrin.16 (1956), 1117

- - - : Newer Concept of the Klinefelter's Syndrome. J.Urol. 76 (1956), 76

- - - : A 10-Yeares-Old Boy with positive Sex Chromatin Test. J. Urol. 78 (1957), 775

Chapelle, De la, Hortling, A.B.: Frequency of Klinefelter's Syndrome and Gonadal Dysgenesis in Mental Retardation. Nord.Med. 63 (1960), 256

Cornwell, J.G., Hermann, W.: Intersexuality in Mentally Deficient Patients. Acta Endocrin. 27 (1958), 369

Davidson, H.A.: Male Subfertility. Interim Report of 3182 Cases. Brit.med.J. 2 (1949), 1328

Davidson, W.M., Smith, D.R.: Morphological Sex Difference in the Polymorphnuclear Neutrophile Leucocytes. Brit. med. J. 2 (1954), 6

Ferguson-Smith, M.A., Lennox, B., Mack, W.S., Stewart, J.S.S.: Klinefelter's Syndrome. Frequency and Testicular Morphology in Relation to Nuclear Sex. Lancet 2 (1957), 167

Ferguson-Smith, M.A.: Positive Klinefelter's Syndrome (Primary Micro-Orchidism) in a Mental Deficiency Hospital. Lancet 1 (1958), 928

- - - : The Prepubertal Testicular Lesion in Chromatin-Positive Klinefelter's Syndrome (Primary Micro-Orchidism) as Seen in Mentally Handicaped Children. Lancet 1 (1959), 219

Ford, C.F., Polani, P.E.: A Presumptive XXY/XX Human. Nature 183 (1959), 1030

Ford, C.F., Jones, K.W., Miller, O.J., Mittwoch, U., Penrose, L.S., Ridler, M., Shapiro, A.: The Chromosomes in a Patient, Showing both Mongolism and the Klinefelter's Syndrome. Lancet 1 (1959), 709

Gebala, A., Hanicka, M., Kret, B.B.: Investigations on the Nuclear Chromatin in Scrapings of the Oral Mucosa in Children. Advance Abstracts Intern. Congr. Endocrin. Copenhagen 323 (1960), 643

Grumbach, M., Engle, T., Blanc, W.A.: Sex Chromatin Pattern in Seminiferous Tubule Dysgenesis and other Testicular Disorders. Relationship to True Klinefelter's Syndrome and to Hermaphrodism. J.clin.Endocrin. 17 (1957), 703

Hamada, H.: Klinefelter Syndrom mit chromatin-positiven Leukozytentest. Med.Klin. 54 (1959), 1994

Harrer, G.: Kasuistischer Beitrag zur Pathogenese des Klinefelter Syndroms. Wien.klin.Wschr. 70 (1958), 280

Holub, D.A., Grumbach, M., Jailer, J.W.: Seminiferous Tubule Dysgenesis (Klinefelter's Syndrome) in Identical Twins. J.clin.Endocrin. 18 (1958), 1359

Jackson, W.P.U., Shapiro, B.G., Uys, C.J., Hoffenberg, R.: Female Chromatin in Male Eunuchoid. Lancet 1 (1956), 969

- - - : Primary Male Hypogonadism with Female Nuclear Sex. Lancet 2 (1956), 857

Jacobs, P.A., Strong, J.A.: A Case of Human Intersexuality Having a Possible XXY Sex Determing Mechanism. Nature 183 (1959), 302

Kiessling, W., Hienz, H.A.: Die Bedeutung der zellkernmorphologischen Geschlechtserkennung für die Dermatologie unter besonderer Berücksichtigung des sog. Klinefelter Syndroms. Arch.klin.u.exp.Dermatol. 205 (1957), 93

Klinefelter, H.F., Reifenstein, E.C., Albright, F.: Syndrome Charcterized by Gynecomastia, Aspermatogenesis without A-Leydigism Increased Excretion of Follicle-Stimulating Hormone. J.clin.Endocrin. 2 (1942), 615

Koller, F., Siegenthaler, W.: Die Schilddrüsenfunktion beim Klinefelter Syndrom. Schw.med.Wschr. 85 (1955), 8

Kosenow, W., Glörfeld, M., Hellmann, U.E.: Die Bestimmung des chromosomalen Geschlechts aus dem Mundschleimhautabstrich. Klin.Wschr. 35 (1957), 826

Lenz, W., Prader, A., Nowakowski, H., Schirren, C.: Die Ätiologie des Klinefelter Syndroms. Schw.med.Wschr. 88 (1958), 917

Lupatkin, M., Prader, A.: Welches ist die einfachste Methode zur Bestimmung des chromosomalen Geschlechts? Med.klin.Wschr. 86 (1956), 928

Moore, K.L., Barr, M.L.: Smear from the Oral Mucosa in the Detection of Chromosomal Sex. Lancet 2 (1955), 57

Moore, K.L.: Sex Reversal in Newborn Babies. Lancet 1 (1959), 217

Mosier, H.D., Scott, L.W., Cotter, L.H.: The Frequency of the Positive Sex-Chromatin Pattern in Males with Mental Deficiency. Pediatrics 25 (1960), 291

Nelson, W.O.: Sex Difference in Human Nuclei with Particular Reference to the "Klinefelter-Syndrome". Gonadal Dysgenesis and other Types of Hermaphrodism. Acta Endocrin. 23 (2956), 227

Niermann, H., Schoeller, L.: Familienuntersuchungen bei 20 Patienten mit chromatin-positivem Klinefelter Syndrom. 6. Kongr. d.Ges.f.Konstitutionsf. Tübingen 1960

Niermann, H.: Über Farbstörungen beim Klinefelter Syndrom. 25.Tgg.d.Dtsch.Dermatolog.Ges. Hamburg 1960

Plunkett, R., Barr, M.L.: Testicular Dysgenesis Affecting the Seminiferous Tubules Principally, with Positive Chromatin Nuclei. Lancet 2 (1956), 853

- - - : The Occurence of Sex Chromatin in Congenital Testicular Hypoplasia. J.clin.Endocrin. 16 (1956), 969

Prader, A., Schneider, J., Züblin, W., Francés, J.M., Ruédi, K.: Die Häufigkeit des echten, chromatin-positiven Klinefelter Syndroms und seine Beziehung zum Schwachsinn. Schw.med. Wschr. 88 (1958), 917

Prader, A.: Intersexformen mit normalem äußeren Genitalbefund. Annales Nestle. Endokrin.i.Kindesalter 14 (1959), 11

Raboch, J., Nedoma, K.: Sex Chromatin and Sexual Behavior. A Study of 36 men with Female Nuclear Pattern and 194 Homosexuals. Psychosomatic Med.20 (1958), 57

Riis, P., Johnson, S.G., Mosbech, J.: Nuclear Sex in Klinefelter's Syndrome. Lancet 1 (1956), 962

Schirren, C.: Besondere Formen des Hypogonadismus beim Mann. Med. Mittl. 20 (1959), 83

Siebenmann, R., Prader, A.: Das echte Klinefelter Syndrom vor der Pubertät. Med.Wschr.88 (1958), 607

Sohval, A.R., Gaines, J.A.: Observations on the Testicular Sex Chromatin Pattern in Male Infertility. Fertil.Steril. 9 (1958) 334

Stewart, J.S.S., Ferguson-Smith, M.A., Lennox, B., Mack, W.S.: Klinefelter's Syndrome. Genetic Studies. Lancet 2 (1958),117

Stewart, J.S.S.: Medullary Gonadal Dysgenesis (Chromatin-Positive Klinefelter's Syndrome). Lancet 1 (1959), 1176

Tanner, J.M., Prader, A., Habich, H., Ferguson-Smith, M.A.: Genes on the Y-Chromosome Influencing Rate of Maturation in Man. Skeletal Age Studies in Children with Klinefelter's (XXY) and Turner's (XO) Syndrome. Lancet 2 (1959), 141

Vasterling, H.W.: Erkennung und Behandlung der männlichen Fertilitätsstörungen. Dtsch.med.Wschr. 83 (1958), 1643

Walter, K., Bräutigam, W.: Transvestismus beim Klinefelter Syndrom. Schw.med.Wschr. 88 (1958), 357

Witschi, W., Nelson, O., Segal, S.J.: Genetic, Developmental and Hormonal Aspects of Gonadal Dysgenesis and Pseudohermaphrodism. J.clin.Endocrin. 16 (1956), 992

Lebenslauf

Mein Bruder und ich wurden am 24.10.1934 in Cottbus geboren. Ich bin das vierte von sechs Kindern des praktischen Arztes Dr. med. Martin Friese und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Schmölder. Von April 1941 bis Dezember 1947 ging ich in die Volksschule in Vetschau/Niederlausitz.

Im November 1947 verunglückte Vater auf einer Praxisfahrt tödlich. Von Februar 1948 bis September 1949 besuchte ich die Mittelschule in Altdöbern/Niederlausitz, von Oktober 1949 bis April 1951 die Oberschule VI in Cottbus, von Mai 1951 bis Oktober 1952 die Oberschule in Berlin-Falkensee und von November 1952 bis Mai 1953 wieder die Oberschule VI in Cottbus. Im Mai 1953 wurden mein Bruder und ich wegen Zugehörigkeit zur Jungen Gemeinde von der Schule verwiesen. Wir verließen die DDR und wurden über Westberlin nach Bremen eingewiesen, wo ich ab September 1953 die Oberschule am Leibnizplatz besuchte und am 22.2.1955 das Abitur bestand.

Mit dem Medizinstudium begann ich im Mai 1955 in Hamburg, wo ich bis zum Physikum im Sommersemester 1957 blieb. Die folgenden zwei Semester studierte ich in Göttingen, das Wintersemester 1958/59 verbrachte ich in Freiburg. Vom Sommersemester 1959 an studierte ich wieder in Hamburg, wo ich im Dezember 1960 das Staatsexamen bestand.